



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/12, 9/70, A61L 25/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/08984 (43) Date de publication internationale: 6 avril 1995 (06.04.95)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/01123</p> <p>(22) Date de dépôt international: 27 septembre 1994 (27.09.94)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 93/11761 28 septembre 1993 (28.09.93) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33, avenue du Docteur-Georges-Lévy, Parc-Club du Moulin à Vent, F-69693 Vénissieux Cédex (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): SOULA, Gérard [FR/FR]; 33, rue Nungesser, F-69330 Meyzieu (FR). GROSSELIN, Jean-Michel [FR/FR]; 1, allée de Taffignon, F-69110 Ste.-Foy-lès-Lyon (FR). JORDA, Rafaël [FR/FR]; 73, avenue du Maréchal-Foch, F-69110 Ste.-Foy-lès-Lyon (FR). CASTAN, Catherine [FR/FR]; 18, rue des Coquelicots, F-69530 Brignais (FR).</p> <p>(74) Mandataire: ROPITAL-BONVARLET, Claude; Cabinet Beau de Loménie, 51, avenue Jean-Jaurès, Boîte postale 7073, F-69301 Lyon Cédex 07 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>
<p>(54) Title: AEROSOL COMPOSITION FOR FORMING A PREFERABLY HYDRATED MEMBRANE, PREFERABLY HYDRATED MEMBRANE SO OBTAINED, AND APPLICATIONS THEREOF PARTICULARLY AS A DRESSING</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION AEROSOL APTE A FORMER UNE MEMBRANE, DE PREFERENCE HYDRATEE, MEMBRANE, DE PREFERENCE HYDRATEE, AINSI OBTENUE ET SES APPLICATIONS, NOTAMMENT A TITRE DE PANSEMENT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>An aerosol composition for forming a preferably hydrated membrane after vaporizing comprises at least one hydrophobic phase containing at least one film-forming polymer at least partly solubilized in an organic solvent system and selected from hydrophobic polyaminoacids, preferably from the polyaminoacids obtained from at least one of the amino acids or the derivatives alanine, valine, leucine, isoleucine, proline, methionine, phenylalanine, tryptophan, aspartic and glutamic acid esters; at least one preferably aqueous, hydrophilic phase; and at least one propellant. The preferably hydrated membrane formed by vaporizing this composition, the application of the composition and of the preferably hydrated membrane as a dressing, are also disclosed.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne une composition aérosol apte à former une membrane, de préférence hydratée, après vaporisation, caractérisée en ce qu'elle comprend: au moins une phase hydrophobe contenant au moins un polymère filmogène: au moins en partie solubilisé dans un système solvant organique, et choisi parmi les polyaminoacides hydrophobes, de préférence, parmi les polyaminoacides obtenus à partir d'au moins l'un des acides aminés ou dérivés suivants: alanine, valine, leucine, isoleucine, proline, méthionine, phénylalanine, tryptophane, les esters des acides aspartique et glutamique; au moins une phase hydrophile, de préférence aqueuse, et au moins un propulseur. L'invention a également pour objet la membrane, de préférence hydratée, susceptible d'être produite par vaporisation de cette composition. L'application de cette composition et de cette membrane, de préférence hydratée, en tant que pansement fait également partie de l'invention.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

COMPOSITION AEROSOL APTE A FORMER UNE MEMBRANE, DE PREFERENCE HYDRATEE, MEMBRANE, DE PREFERENCE HYDRATEE, AINSI OBTENUE ET SES APPLICATIONS, NOTAMMENT A TITRE DE PANSEMENT

5 DOMAINE TECHNIQUE :

Le domaine de la présente invention est celui des compositions aérosols et, plus particulièrement, de celles constituées par des filmogènes pulsés utiles, notamment mais non limitativement, pour l'application d'une pellicule protectrice curative sur des lésions, par exemple de la peau.

Plus précisément, la présente invention concerne une composition aérosol apte à former une membrane, de préférence hydratée.

L'invention a également pour objet la membrane, de préférence hydratée, obtenue à partir de la susdite composition aérosol.

Sans que cela ne soit limitatif, l'invention vise, plus spécifiquement, l'application de cette composition aérosol et de cette membrane, de préférence hydratée, pour le pansement de plaies, brûlures ou analogues.

ART ANTERIEUR :

Le pansement de ces traumatismes localisés, souvent cutanés, a pour objet de les protéger vis-à-vis de l'environnement extérieur, de façon à éviter la contamination bactérienne et à permettre une cicatrisation rapide et de qualité. A cette fin, il convient que le pansement soit évidemment biocompatible, de manière à être parfaitement toléré et, de préférence, transparent pour permettre la surveillance aisée de l'état et de l'évolution du traumatisme.

Il est également avantageux que le pansement possède une certaine résistance mécanique, soit perméable à la vapeur d'eau et soit, en outre, d'application et d'enlèvement aisé et indolore.

Le pansement le plus traditionnel est celui constitué de gaze (montée ou non sur bande plastique adhésive). L'inconvénient majeur de ce type de pansement

est d'adhérer trop fortement à la plaie, de telle sorte que les changements de pansement, qui doivent être, somme toute, relativement fréquents, sont des opérations délicates et douloureuses. En outre, les lésions pansées sont, la plupart du temps, suppurantes, ce qui entraîne une occlusion de la gaze ou analogue. Il en résulte une imperméabilité du pansement, qui nuit à la cicatrisation et à la guérison de la lésion.

On connaît, par ailleurs, des filmogènes pulsés pour pansement, constitués par des compositions aérosols comprenant un polymère actif comme substance filmogène et apte à former, après vaporisation, une pellicule biocompatible, convenablement adhérente sur la peau, transparente et élastique, pour ne citer qu'une partie des exigences attendues dans l'application pansement et mentionnées ci-avant.

Il a déjà été proposé une grande variété de compositions aérosols contenant un polymère filmogène. On peut citer, par exemple :

- celle comportant du poly(acétate de vinyle), de la poly(vinylpyrrolidone) et de l'acide acétique (Cf. FR- A-1 589 917),
- celle à base de polysiloxane durcissable, du type bicomposant, associé à un gaz propulseur (Cf. FR- A- 2 589 737),
- celle constituée par des polyacrylates ou méthacrylates, de l'éthylcellulose, du polyvinylbutyral, un copolymère oxyde d'éthylène ou un polyisobutylène en solution dans un solvant, tel que le butanol (Cf. FR-A-2 219 793 et FR-A-2 212 134),
- ou bien encore celle contenant un sel d'ammonium d'organosiliciés liés à des polymères organiques, tels que la poly(vinylpyrrolidone), l'acrylate ou le méthacrylate de cellulose, associé à un propulseur solvant (Cf. US-A-4 921 691).

Les polymères constitutifs de ces compositions aérosols connues présentent l'inconvénient de conduire à des films non hydratés et ne donnant pas entière satisfaction en ce qui concerne la cicatrisation. En outre, il est clair que ces polymères comprennent, selon toute vraisemblance, des monomères résiduels non naturels, susceptibles de générer des réactions inflammatoires, en raison de leur toxicité vis-à-vis d'un milieu vivant (e. g les dérivés acryliques et les siloxanes).

Pour tenter d'améliorer ces compositions aérosols vaporisables pour

pansement, il a été proposé dans l'EP-A-0 521 455 de substituer un polymère d'acide hydroxycarboxylique biodégradable aux polymères filmogènes imparfaits connus. Le polymère considéré peut être un polylactique et/ou un polyglycolique, dissous dans un solvant propulseur, tel que le diméthyléther, un fréon, un alcane gazeux, (e. g. propane liquéfié) ou un analogue de ceux-ci. Cette composition aérosol comprend, en outre, de l'eau et un alcool, tel que l'éthanol, utile comme solvant de divers principes actifs thérapeutiques éventuellement présents.

Malgré les atouts que constituent leur biocompatibilité et leur biodégradabilité, ces polymères d'acides hydroxycarboxyliques souffrent d'un grave défaut lié à la qualité du film auquel ils sont susceptibles de conduire après vaporisation. Il s'avère, en effet, que les compositions aérosols à base de ces polymères d'acides hydroxycarboxyliques sont le siège d'une séparation de phase macroscopique lors de la vaporisation, ce qui a pour conséquence l'élimination de l'eau et l'obtention d'un film sec. Un tel produit apparaît comme n'étant pas extrêmement approprié pour le pansement de plaies, brûlures ou analogues, car son caractère trop anhydre entraîne, soit une difficulté d'adhésion à la plaie, soit une trop forte adhérence à celle-ci, ce qui provoque des difficultés et des douleurs lors du détachement du film.

Force est donc de constater qu'il existe un besoin en une composition aérosol à base de polymère biocompatible, biodégradable, non toxique et d'excipients pharmaceutiquement acceptables et permettant de produire par vaporisation, entre autres, des pansements se présentant sous la forme de films, ces derniers devant satisfaire à un cahier des charges propre à cette application :

- cohésion,
- perméabilité à la vapeur d'eau et à l'oxygène,
- imperméabilité aux bactéries,
- biocompatibilité, tolérance et non-toxicité,
- promoteur de cicatrisation,
- antalgique,
- adhérence convenable à la zone lésée, tout en gardant une aptitude au détachement aisé et sans douleur,

- de préférence, état hydraté apportant une certaine souplesse et une certaine élasticité et qui accélère le processus de guérison (M. F. JONKMAN in "High Performance Biomaterials", Ed. M. Szycher, Technomic (1991)).

5 On connaît une forme solide de pansement ou substitut cutané temporaire se présentant sous la forme d'une membrane souple, translucide, incolore et commercialisée sous la dénomination INERPAN® qui présente l'ensemble de ces qualités. Ce substitut cutané est constitué d'un copolymère de leucine et de glutamate de méthyle, imprégné d'un liquide à base de polyéthylène-glycol, de chlorure de sodium et d'eau purifiée.

10 Bien que l'INERPAN® ait parfaitement démontré son efficacité pour le pansement, notamment de brûlures et d'escarres, il n'existe que sous forme de membranes épaisses de dimensions prédéterminées. En outre, la mise en place de ce pansement nécessite des précautions de manipulation et d'utilisation, qui limitent aujourd'hui son emploi au milieu hospitalier.

15 Il résulte de ce qui précède, que la mise au point d'une formulation de polymère à base d'acides-amino, qui soit filmogène par vaporisation, serait un développement technique tout à fait souhaitable et intéressant, en particulier dans le domaine de la santé humaine et, notamment, en vue d'une application comme pansement.

20 La forme spray d'une membrane, de préférence hydratée, biocompatible constituerait un produit nouveau, tant dans la conception que dans la réalisation, et présenterait, par rapport aux pansements classiques non vaporisables à base de membranes hydrogels aujourd'hui connus, les avantages suivants :

- 25 - un coût unitaire de traitement peu élevé, en raison de la faible quantité de produit nécessaire par pansement, et une grande facilité d'utilisation, qui rendraient le produit adapté à une utilisation grand public,
- une variété et une flexibilité sur la dimension des pansements (surface et épaisseur).

30 En conséquence, l'un des objectifs essentiels de l'invention est de fournir une composition aérosol pharmaceutiquement acceptable, apte à former une membrane hydratée après vaporisation, ladite membrane pouvant être utilisée,

notamment comme pansement, et possédant les propriétés évoquées ci-dessus et, en particulier, celles d'être un film cohésif, de préférence hydraté, biocompatible et thérapeutiquement performant. Pour atteindre cet objectif parmi d'autres, la Demanderesse a eu le mérite de résoudre, après de nombreux essais et études, le

5 problème dont certains des aspects sont les suivants :

- rendre compatible un mélange d'une phase hydrophobe contenant un polymère filmogène et d'une phase hydrophile, de façon à éviter la précipitation du polymère et à permettre la vaporisation simultanée de ces deux phases pour l'obtention d'une membrane,
- 10 - doter cette membrane d'une bonne cohésion,
- et, de préférence, faire en sorte que cette membrane soit convenablement hydratée.

EXPOSE SUCCINCT DE L'INVENTION :

- 15 La solution à ce problème consiste, notamment, à réaliser le mélange d'une phase hydrophobe contenant le polymère filmogène et d'une phase hydrophile et à sélectionner le polymère filmogène parmi les polyaminoacides.

MEILLEURE MANIERE DE REALISER L'INVENTION :

- 20 La présente invention concerne ainsi une composition aérosol apte à former une membrane, de préférence hydratée, après vaporisation, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- au moins une phase hydrophobe contenant un polyaminoacide hydrophobe, au moins en partie solubilisé dans un système solvant organique et choisi, de préférence, parmi les polyaminoacides obtenus à partir d'au moins l'un des acides aminés hydrophobes ou dérivés suivants : alanine, valine, leucine, isoleucine, proline, méthionine, phénylalanine, tryptophane, les esters des acides aspartique et glutamique,
- 25
- 30 - au moins une phase hydrophile, de préférence aqueuse,

- et au moins un propulseur.

Une telle composition aérosol est particulièrement avantageuse en tant que pansement, puisque, d'une part, son application sur la lésion s'effectue aisément et de manière indolore et, d'autre part, le film obtenu après pulvérisation contient au moins un produit hydrophile et/ou au moins un liquide, et/ou conserve, au moins pendant quelques minutes, l'eau présente initialement, de telle sorte qu'il se forme une membrane, de préférence hydratée.

Ce film de polymère, de préférence hydraté, est atoxique, non-irritant et éventuellement transparent. Il favorise la cicatrisation et se détache de la lésion aisément et sans douleur.

Ces résultats sont particulièrement surprenants et inattendus, dans la mesure où le (les) polyaminoacide(s) structurel(s), contenu(s) dans la phase hydrophobe, est (sont) incompatible(s) avec la phase aqueuse ou avec d'autres composants de la composition, tels que le propulseur. Il était donc difficile d'imaginer, a priori :

- 1 - comment vaporiser simultanément les deux phases hydrophobe et hydrophile,
- 2 - comment obtenir un film cohésif et non pas un amas de particules individuelles,
- 3 - comment le polymère pourrait piéger l'eau après vaporisation et évaporation du solvant.

Et pourtant, il s'avère qu'une simple agitation du mélange polyphasique, selon l'invention, permet d'obtenir une émulsion qui conduit, après vaporisation, à un film humide, cohésif et homogène. Contre toute attente, cette émulsion ne requiert pas l'incorporation de tensioactifs et, par ailleurs, on n'observe pas de précipitation du polymère. Il va de soi que l'invention n'en est pas pour autant limitée aux compositions sans tensioactifs. Ces derniers peuvent, en effet, être éventuellement des adjuvants desdites compositions.

Le polyaminoacide sélectionné conformément à l'invention peut être un homopolymère ou un copolymère d'acides aminés hydrophobes, de préférence, sélectionnés parmi ceux mentionnés ci-dessus. Ces homo et copolymères seront, indifféremment, désignés par le terme polymère dans le présent exposé.

Selon une modalité avantageuse de l'invention, la teneur en acides aminés hydrophobes dans le polyaminoacide est supérieure ou égale à 5 % en nombre et, de préférence, à 15 % en nombre.

5 Ces polymères ont un poids moléculaire suffisant pour conférer le corps et la texture de membrane aux matériaux obtenus par vaporisation de la composition aérosol de l'invention. Pour fixer les idées, on peut indiquer que ce poids moléculaire peut varier de 10^3 à 15×10^5 et, de préférence, de 4×10^4 à 3×10^5 D environ.

10 De façon privilégiée, on retient les polymères de leucine et/ou d'esters alkyliques, (de préférence, méthyle, éthyle ou benzyle) d'acide glutamique, en tant que polyaminoacide. Dans le cas où il s'agit d'un copolymère, par exemple Leu/Glu(OMe), les proportions relatives respectives, exprimées en moles, sont comprises entre 99/1 et 1/99, de préférence entre 30/70 et 70/30 et, plus préférentiellement encore, entre 45/55 et 55/45.

15 Conformément à l'invention, la composition aérosol peut comprendre un seul polymère ou un mélange de polymères.

S'agissant de la synthèse de ces polymères, il convient de préciser qu'elle est parfaitement connue en elle-même. Ainsi, les polymères mis en oeuvre dans la composition de l'invention peuvent être, par exemple, ceux décrits dans les
20 demandes de brevet suivantes : GB 996 760 et FR 1 603 159.

Le ou les polymères sont présents dans la composition aérosol à raison de 0,05 à 30 % poids/poids par rapport à la quantité totale d'aérosol.

Exprimée différemment, la concentration du polymère dans la phase organique hydrophobe est comprise entre 0,1 et 40, de préférence entre 0,5 et 10 et,
25 plus préférentiellement encore, entre 0,5 et 4 % poids/volume par rapport au système solvant.

Suivant une modalité avantageuse de l'invention, le système solvant organique de la phase hydrophobe est constitué par au moins un éther, un halogénoalcane ou un halogénoalcène ou un halogénoaromatique ou bien encore un
30 mélange d'entre eux.

En pratique, le choix du système solvant s'effectue, de préférence, parmi

les composés suivants :

- les chlorofluorocarbures et analogues,
- les hydrogénéofluorocarbures et analogues,
- les chlorocarbures et analogues,
- 5 - les acétals,
- les éthers,
- les esters,
- les cétones,
- les alcools,
- 10 - et les mélanges d'entre eux.

le trichlorofluorométhane, le dichlorodifluorométhane, le chloro-1 di fluoro-1 éthane, le formiate de méthyle, le méthylal et le diméthyléther étant particulièrement préférés.

- 15 Selon une autre modalité avantageuse de l'invention, le rapport massique de la phase organique hydrophobe sur celui de la phase hydrophile, exprimé en partie en poids, est établi entre 100/1 et 1/1, de préférence entre 50/1 et 1/1 et, plus préférentiellement encore, entre 20/1 et 2/1.

- 20 Le propulseur utilisé pour assurer la vaporisation de la composition est, de préférence, constitué par au moins un gaz sous pression, liquéfié ou non, et sélectionné, de préférence, parmi la liste de produits suivants : propane, butane, isobutane, azote, CO₂, diméthyléther, halogénoalcanes (e. g chlorofluorocarbures ou analogues) et leurs mélanges.

- 25 Pour simplifier la composition, il est avantageux qu'au moins une partie du système solvant assume, à la fois, la fonction de solvant et la fonction de propulseur.

En pratique et dans le souci du respect de l'environnement, on peut utiliser des gaz et/ou des solvants non agressifs vis-à-vis de la couche d'ozone.

- 30 La quantité de propulseur n'est pas une donnée essentielle de la composition de l'invention mais on peut indiquer, à titre illustratif, qu'elle se situe généralement entre 1 et 99 % poids/poids, de préférence entre 40 et 90 % poids/poids par rapport à la quantité totale d'aérosol.

La phase hydrophile de la composition est, de préférence, aqueuse. Dans le cadre de l'optimisation de la composition aérosol de l'invention, il a été montré qu'il était particulièrement intéressant, dans certains cas, d'incorporer des adjuvants dans la phase aqueuse.

5 En particulier, la présence d'alcools inférieurs de C_1 à C_{10} , tels que l'éthanol ou le propanol..., est parfois souhaitable pour améliorer la solubilisation de certains des constituants de la composition aérosol.

Parmi les susdits alcools inférieurs incorporables à la composition on sélectionne, de préférence, l'éthanol.

10 Certains adjuvants peuvent être utiles pour augmenter le pouvoir de rétention d'eau de la membrane, de préférence hydratée, obtenue après vaporisation de la composition aérosol de l'invention. Le choix de tels adjuvants fonctionnels peut se faire parmi les produits connus. Conformément à l'invention, on sélectionne plus
15 "polymères", tels que les polyglycols, comme le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, de masses moléculaires variables.

Les concentrations de ces adjuvants dans la composition sont avantageusement :

- 20 - de 0,1 à 10 %, de préférence de 0,5 à 5 %, pour ce qui concerne les alcools inférieurs,
- et de 0 à 50 %, de préférence 5 à 10 %, pour ce qui concerne les alcools polymères.

25 Pour parfaire l'efficacité thérapeutique de la composition aérosol de l'invention, dans le cadre de son application comme pansement, il est possible de lui adjoindre un ou plusieurs principes actifs de nature, par exemple, pharmaceutique
 ou cosmétique.

30 Cet ingrédient actif peut être, e.g., un désinfectant à usage externe, du type de ceux connus et/ou commercialisés, un agent bactéricide, fongicide ou virucide, un analgésique, un anti-inflammatoire, un hémostatique ou tout autre composé utile pour la préparation de médicaments à usage externe.

Il peut s'agir également de principes actifs cosmétiques, tels que des

produits pour la protection solaire, voire même d'agents répulsifs des insectes.

Il est à noter que les adjuvants fonctionnels mentionnés précédemment peuvent servir pour la solubilisation de certains des susdits principes actifs.

Conformément à un mode préféré de réalisation de l'invention :

- 5 - la phase organique hydrophobe de la composition comprend :
- . un polymère de leucine et/ou d'un ester alkylique d'acide glutamique,
 - . et un solvant constitué d'un mélange sous pression de diméthyléther et de méthylal, qui joue également le rôle de
- 10 propulseur,
- tandis que sa phase hydrophile contient :
 - . de l'eau,
 - . et un polyol, de préférence un polyéthylèneglycol,
- 15 ladite composition comportant, éventuellement, un ou plusieurs des principes actifs évoqués ci-dessus.

Il va de soi que cette composition peut être additionnée de divers autres produits ou excipients traditionnellement employés dans les compositions aérosols.

Pour préparer cette composition aérosol, on procède de façon conventionnelle en mettant en contact le polymère et le solvant et en incorporant

20 ensuite la phase aqueuse et le gaz propulseur sous pression. Le conteneur utilisé est une bombe aérosol classique, sertie juste avant injection du gaz propulseur liquide sous pression.

La vaporisation de cette composition, de préférence mise au préalable sous forme d'émulsion par agitation, s'opère de manière classique, par formation

25 d'un brouillard de micro-gouttelettes de taille plus ou moins importante. Selon une variante et par extrapolation, la vaporisation peut être assimilée à une projection de liquide.

Suivant un autre de ses aspects, l'invention a pour objet la membrane, de préférence hydratée, obtenue par vaporisation de la composition aérosol décrite

30 ci-avant. Il est clair que la composition aérosol est parfaitement adaptée et appropriée pour la mise sous forme de film hydraté, mais il est parfaitement envisageable de

produire ce film à partir d'une mousse ou d'une crème.

Le film obtenu par vaporisation est, avantageusement, souple et humide. Cette humidité est, de préférence, au moins en partie obtenue par hydratation. La durée de l'hydratation dépend, d'une part, de la vitesse d'évaporation de l'eau, phénomène inévitable à température ambiante, et, d'autre part, du pouvoir rétenteur d'eau de la membrane, dont on a vu qu'il peut être modulé à l'aide d'adjuvants fonctionnels comme le polyéthylène glycol.

APPLICATION INDUSTRIELLE :

10

Hormis l'application pansement (plaies, brûlures, dermatologie, traitement des coups de soleil, etc ...), la composition selon l'invention peut trouver des débouchés intéressants, notamment dans les domaines de la libération contrôlée de principes actifs (systèmes transdermiques) et du traitement de surface des biomatériaux (biocompatibilisation).

15

La présente invention sera mieux comprise, ses avantages et ses variantes de réalisation ressortiront bien des exemples qui suivent et qui décrivent la préparation de compositions aérosols et la production de pansements, de préférence hydratés, par vaporisation.

20

EXEMPLES

GÉNÉRALITÉS :

La composition aérosol, selon l'invention, est préparée dans les exemples qui suivent par mise en présence du polymère Leu/Glu(OMe) dans un gaz liquéfié sous pression. L'ajout de polyéthylène glycol (PEG) et d'eau (ou seulement l'un des deux) conduit à la formation d'une émulsion fluide que l'on peut facilement vaporiser. Cette émulsion décanse en quelques heures mais on retrouve un mélange homogène en agitant le flacon. Il n'est pas nécessaire d'ajouter de tensioactifs pour obtenir cet effet. Lors de la vaporisation, une partie du système solvant s'évapore et la surface

30

traîtée est recouverte d'un film mince (environ 30 μm) et continu qui peut être plus ou moins humide et transparent selon la composition exacte de la formulation. Après environ 60 secondes, le film est suffisamment solide pour être soulevé et repositionné. Utilisé comme pansement, ce film adhère suffisamment à la peau et s'élimine aisément sous un jet d'eau et, de surcroît, sans douleurs.

EXEMPLE 1 :

1. On pèse 0,35 g de copolymère Leu/Glu(OMe) de composition molaire 49/51 et de viscosité réduite 0,8 dl/g.
 2. On ajoute 27 ml de fréon 11 et 1,3 ml d'éthanol et on agite jusqu'à dissolution totale du polymère. On obtient une solution visqueuse et légèrement opaque.
 3. On dilue la solution par ajout de 18 ml de fréon 11.
 4. On ajoute 4,6 g d'eau et 7,6 g de PEG 600 à la solution de polymère, on sertit la bombe aérosol et on agite pour former l'émulsion.
 5. On injecte sous pression 42 g de fréon 22. On agite.
- Après pulvérisation, on obtient un film hydraté, souple et transparent.

EXEMPLE 2 :

Mode opératoire selon l'exemple 1, où le copolymère est un copolymère Leu/Glu(OMe) 47/53 de viscosité réduite 1,9 dl/g.

On obtient un film hydraté, souple et transparent.

EXEMPLE 3 :

Mode opératoire selon l'exemple 1, mais sans addition d'eau.

On obtient une membrane souple et transparente.

EXEMPLE 4 :

On pèse 1,01 g de polymère Leu/Glu(OMe) de composition molaire 47/53 et de viscosité réduite 2,0 dl/g. On ajoute 20,26 g de formiate de méthyle et 0,7 g de PEG 600. On sertit la valve de l'aérosol et on agite jusqu'à dissolution complète. On injecte alors 13,76 g de mélange standard butane/isobutane/propane (2,5 bars). On obtient, après pulvérisation sur la peau, un film continu, souple et résistant.

EXEMPLE 5 :

10

On pèse 0,81 g de polymère Leu/Glu(OMe) de composition molaire 47/53 et de viscosité réduite 2,0 dl/g. On ajoute 14,94 g de méthylal (diméthoxyméthane) et on sertit la valve de l'aérosol. Après agitation jusqu'à dissolution complète, on injecte 30 g de diméthyléther, puis 4,20 g d'un mélange PEG 600/eau de composition 63/37 % p/p. On obtient, après pulvérisation sur la peau, un film continu, souple et hydraté.

EXEMPLE 6 :

20 On pèse 1,01 g de polymère Leu/Glu(OMe) de composition molaire 47/53 et de viscosité réduite 2,0 dl/g. On ajoute 20,26 g de formiate de méthyle et 0,70 g de PEG 600. On sertit la valve de l'aérosol. Après agitation jusqu'à dissolution complète, on injecte sous pression 13,76 g d'un mélange butane-isobutane-propane 2,5 bars. On obtient, après pulvérisation sur la peau, un film continu et souple.

REVENDECATIONS :

1 - Composition aérosol apte à former une membrane, de préférence hydratée, après vaporisation, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- 5
- au moins une phase hydrophobe contenant au moins un polyaminoacide hydrophobe, au moins en partie solubilisé dans un système solvant organique et choisi, de préférence, parmi les polyaminoacides obtenus à partir d'au moins l'un des acides aminés hydrophobes ou dérivés suivants : alanine, valine, leucine, isoleucine, proline, méthionine, phénylalanine,

10

 - tryptophane, les esters des acides aspartique et glutamique,
 - au moins une phase hydrophile, de préférence aqueuse,
 - et au moins un propulseur.

2 - Composition aérosol selon la revendication 1, caractérisée en ce que la teneur en acides aminés hydrophobes dans le polyaminoacide est supérieure ou

15

égale à 5 % en nombre et, de préférence, à 15 % en nombre.

3 - Composition aérosol selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la concentration du polymère dans la phase organique hydrophobe est comprise entre 0,1 et 40, de préférence entre 0,5 et 10 et, plus préférentiellement, entre 0,5 et 4 % en poids/volume par rapport au système solvant.

20

4 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que le système solvant est constitué :

- par au moins un composé choisi parmi la classe des éthers et/ou des halogénoalcanes et/ou des halogénoalcènes et/ou des halogénoaromatiques,

25

- de préférence par au moins un chlorofluorocarbure ou analogue, un hydrogénofluorocarbure ou analogue, un chlorocarbure ou analogue, un acétal, un éther, un ester, une cétone, un alcool ou un mélange d'entre eux,
- le trichlorofluorométhane, le dichlorodifluorométhane, le chloro-1

30

- difluoro-1-éthane, le formiate de méthyle, le méthylal et le diméthyléther étant particulièrement préférés.

5 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le propulseur est sélectionné parmi les gaz sous pression, de préférence parmi la liste de produits suivants : propane, butane, isobutane, azote, CO₂, diméthyléther, halogénoalcanes et leurs mélanges.

5 6 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'au moins une partie du système solvant assume, à la fois, la fonction de solvant et la fonction de propulseur.

7 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la phase aqueuse comporte des adjuvants, de préférence de nature alcoolique, et, plus préférentiellement encore, choisis parmi les produits
10 suivants : éthanol, propanol, glycols, polyglycols, polyols ou leurs mélanges.

8 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le rapport massique phase organique hydrophobe/phase hydrophile, exprimé en parties en poids, est établi entre 100/1 et 1/1, de préférence
15 entre 50/1 et 1/1 et, plus préférentiellement encore, entre 20/1 et 2/1.

9 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle est additionnée d'au moins un principe actif, de préférence pharmaceutique ou cosmétique.

10 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée :
20

- en ce que sa phase organique hydrophobe comprend :
 - . un polymère de leucine et/ou d'un ester alkylique d'acide glutamique,
 - . et un solvant constitué d'un mélange sous pression de
25 diméthyléther et de méthylal, qui joue également le rôle de propulseur,
- en ce que sa phase hydrophile contient :
 - . de l'eau,
 - . et un polyol, de préférence un polyéthylèneglycol,
- et en ce qu'elle comporte, éventuellement, un ou plusieurs
30 principes actifs.

11 - Membrane, de préférence hydratée, caractérisée en ce qu'elle est obtenue par vaporisation de la composition aérosol selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.

5 12 - Application de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et de la membrane, de préférence hydratée, selon la revendication 11, comme pansement, comme système transdermique pour la libération contrôlée de principes actifs ou dans le traitement de surface de biomatériaux.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 94/01123

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/12 A61K9/70 A61L25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 560 014 (ATRIX LABORATORIES INC.) 15 September 1993 see claims 1-28 see examples 6-9 ---	1-7,9-12
Y	EP,A,0 327 411 (DELALANDE S. A.) 9 August 1989 see claims 1-8 ---	1-7,9-12
A	EP,A,0 521 455 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 7 January 1993 cited in the application see the whole document ---	1-12
A	US,A,4 920 158 (D. G. MURRAY ET AL) 24 April 1990 see the whole document -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 1995

Date of mailing of the international search report

31.01.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siatou, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 94/01123

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0560014	15-09-93	AU-B- 3117493 JP-A- 6007423	16-09-93 18-01-94
EP-A-0327411	09-08-89	FR-A- 2625507 DE-D- 68914861 DE-T- 68914861 ES-T- 2052938 JP-A- 1210425 US-A- 5135754	07-07-89 01-06-94 10-11-94 16-07-94 24-08-89 04-08-92
EP-A-0521455	07-01-93	JP-A- 5294824	09-11-93
US-A-4920158	24-04-90	WO-A- 9105574 AU-B- 649604 EP-A- 0494855 US-A- 5013769	02-05-91 02-06-94 22-07-92 07-05-91

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No

PCT/FR 94/01123

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/12 A61K9/70 A61L25/00.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP,A,0 560 014 (ATRIX LABORATORIES INC.) 15 Septembre 1993 voir revendications 1-28 voir exemples 6-9 ----	1-7,9-12
Y	EP,A,0 327 411 (DELALANDE S. A.) 9 Août 1989 voir revendications 1-8 ----	1-7,9-12
A	EP,A,0 521 455 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 7 Janvier 1993 cité dans la demande voir le document en entier -----	1-12
A	US,A,4 920 158 (D. G. MURRAY ET AL) 24 Avril 1990 voir le document en entier -----	1-12

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 Janvier 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31.01.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Siatou, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den. : Internationale No
PCT/FR 94/01123

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0560014	15-09-93	AU-B- 3117493 JP-A- 6007423	16-09-93 18-01-94
EP-A-0327411	09-08-89	FR-A- 2625507 DE-D- 68914861 DE-T- 68914861 ES-T- 2052938 JP-A- 1210425 US-A- 5135754	07-07-89 01-06-94 10-11-94 16-07-94 24-08-89 04-08-92
EP-A-0521455	07-01-93	JP-A- 5294824	09-11-93
US-A-4920158	24-04-90	WO-A- 9105574 AU-B- 649604 EP-A- 0494855 US-A- 5013769	02-05-91 02-06-94 22-07-92 07-05-91